

*Réflexions critiques à propos
d'une série de cas de tétanos
traités avec succès par la séro-
anatoxithérapie de Ramon.*

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE MERCREDI 29 JUILLET 1942

PAR

ANDRÉ COMBÉLÉRAN

Interne des hôpitaux d'Arles

Né le 13 juillet 1910, à Toulouse

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. JANBON, Professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs</i>
		LISBONNE, Professeur.		
		ROUX, Agrégé.		
		HARANT, Agrégé.		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

COMBELERAN (André). —

Réflexions critiques à propos de quelques cas de tétanos traités avec succès par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— *Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 56 pp.*
(*Thèse médecine, Montpellier, 1942, n° 72*).

COMBELERAN (André). —

Réflexions critiques à propos de quelques cas de tétanos traités avec succès par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— *Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 56 pp.*
(*Thèse médecine, Montpellier, 1942, n° 72*).

COMBELERAN (André). —

Réflexions critiques à propos de quelques cas de tétanos traités avec succès par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— *Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°, 56 pp.*
(*Thèse médecine, Montpellier, 1942, n° 72*).

COMBELERAN (André). —

Réflexions critiques à propos de quelques cas de tétanos traités avec succès par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— *Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942, in-8°. 56 pp.*
(*Thèse médecine, Montpellier, 1942, n° 72*).

COMBELERAN (André). —
Réflexions critiques à propos de quel-
ques cas de tétanos traités avec succès
par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942.
in-8°, 56 pp.
(Thèse médecine, Montpellier, 1942.
n° 72).

COMBELERAN (André). —
Réflexions critiques à propos de quel-
ques cas de tétanos traités avec succès
par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942.
in-8°, 56 pp.
(Thèse médecine, Montpellier, 1942.
n° 72).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

COMBELERAN (André). —
Réflexions critiques à propos de quel-
ques cas de tétanos traités avec succès
par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942.
in-8°, 56 pp.
(Thèse médecine, Montpellier, 1942.
n° 72).

COMBELERAN (André). —
Réflexions critiques à propos de quel-
ques cas de tétanos traités avec succès
par la séro-anatoxithérapie de Ramon.
— Montpellier, impr. Ch. Déhan, 1942.
in-8°, 56 pp.
(Thèse médecine, Montpellier, 1942.
n° 72).

RÉFLEXIONS CRITIQUES
A PROPOS D'UNE SÉRIE DE CAS DE TÉTANOS
TRAITÉS AVEC SUCCÈS
PAR LA SÉRO-ANATOXITHÉRAPIE DE RAMON

*Réflexions critiques à propos
d'une série de cas de tétanos
traités avec succès par la séro-
anatoxithérapie de Ramon.*

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

LE MERCREDI 29 JUILLET 1942

PAR

ANDRÉ COMBÉLÉRAN

Interne des hôpitaux d'Arles

Né le 13 juillet 1910, à Toulouse

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Examineurs
de la Thèse**

MM. JANBON, Professeur, *Président*.
LISBONNE, Professeur.
ROUX, Agrégé.
HARANT, Agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER
IMPRIMERIE CHARLES DEHAN

1942

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Chaires :

Anatomie.....	MM. J. DELMAS.
Histologie.....	TURCHINI.
Physiologie.....	HEDON.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médec. expériment.....	BAUMEL.
Microbiologie.....	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et matière médicale.....	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	PUECH.
Hygiène.....	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	VIDAL.
Pathologie médic. et clin. propédeutique.....	BOULET.
Clinique médicale.....	L. RIMBAUD.
—	GIRAUD, <i>doyen</i> .
Clinique chirurgicale.....	MASSABUAU, <i>assesseur</i> .
—	RICHE.
Clinique obstétricale.....	P. DELMAS.
Clinique des maladies ment. et nerveuses.....	EUZIÈRE, <i>doyen hon.</i>
Clinique des malad. desent. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	BOUDET.
Clinique de dermato-syphiligraphie.....	MARGAROT.
Clinique chirurg. infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	JEANBRAU.
Clinique gynécologique.....	LAPEYRE.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.	TERRACOL.

Charges de cours :

Anatomie.....	LAUX.
Histologie.....	GRANEL.
Radiologie.....	LAMARQUE.
Propédeutique chirurgicale.....	AIMES.

Professeurs honoraires

MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR, BERTIN-SANS, CABANNES
GALAVIELLE, VIREB, VILLARD, GRYNFELT.

Chargés d'enseignements complémentaires

MM.		MM.	
Chimie.....	MONNIER, <i>agrégé</i> .	Clinique de la tuber-	
Microbiologie.....	CARRÈRE, <i>agrégé</i> .	culose.....	VIDAL, <i>professeur</i> .
Histoire nat. médic.....	HARANT, <i>agrégé</i> .	Pathologie chir.....	MOURGUE.
Pharmacologie.....	HARANT, <i>agrégé</i> .	— — — — —	MOLINES, <i>agr.</i>
Pathologie médicale	BOUCOMONT, <i>agr.</i>	— — — — —	TRUC, <i>agrégé</i> .
—	BERT, <i>agrégé</i> .	Chirurgie expérim.	GUIBAL, <i>agrégé</i> .
Propédeutique méd.	P. RIMBAUD, <i>agr.</i>	Médecine opérat...	ROUX, <i>agrégé</i> .
Clinique interne...	PUECH, <i>professeur</i> .	Accouchements...	CADERAS
Clinique des malad.		—	DE KERLEAU, <i>agr.</i>
contagieuses.....	JANBON, <i>professeur</i> .	Stomatologie.....	N...

Agrégés en exercice

MM.		MM.	
Médecine.....	P. RIMBAUD	Chirurgie.....	MOURGUE-
—	BOUCOMONT.	—	MOLINES.
—	BERT	—	GUIBAL.
—	LAFON, <i>chargé d'agr.</i>	—	ROUX.
Chimie.....	MONNIER.	Urologie.....	TRUC.
Bactériologie.....	CARRÈRE.	Accouchements...	CADERAS
Histoire nat. médic.	HARANT.	—	DE KERLEAU.

Examineurs de la thèse

MM. JANBON, *professeur, président* | ROUX, *agrégé*.
LISBONNE, *professeur*. | HARANT, *agrégé*.



A MA MÈRE et A MON PÈRE (✱)

dont le but d'une vie laborieuse a été
uniquement consacré à faire de moi
ce que je suis, en hommage de pro-
fonde reconnaissance et en faible
témoignage de ma piété filiale.

A MA GRAND'MÈRE

AUX MIENS

A MONSIEUR J. LIEUTAUD

INGÉNIEUR AGRONOME

ce grand ami qui est toujours venu
dans les moments difficiles m'apporter
le réconfort moral, ce dont je lui sais
un gré infini.

A TOUS MES AMIS

A. G.

A MON JURY DE THÈSE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

PROFESSEUR DE THÉRAPEUTIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE

En respectueux hommage pour
tout ce que nous lui devons.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LISBONNE

PROFESSEUR DE MICROBIOLOGIE

Nous lui demandons d'accepter
l'hommage de notre profonde
gratitude.

A. C.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ROUX

avec l'expression de notre vive
gratitude pour l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant de
faire partie de notre jury de
thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HARANT

en hommage de notre reconnais-
sance pour son acceptation qui
nous a permis de le compter
parmi nos juges.

AUX MÉDECINS-CHEFS
DU CENTRE MÉDICAL GASTON DOUMERGUE DE NIMES
ET DE L'HOTEL-DIEU D'ARLES

A. C.

A G. RAMON

DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR

En respectueux témoignage d'admiration pour sa découverte des vaccins anti-diphthérique et anti-tétanique.

A. G.

AVANT-PROPOS

C'est une lourde dette de reconnaissance dont nous ne pouvons espérer, au terme de nos études médicales, nous libérer définitivement par ces quelques mots, qui ne sauraient traduire l'importance de la place qu'elle occupe dans notre esprit et dans notre cœur.

Nous évoquons le souvenir douloureux de nos chers disparus. Nous aurions voulu en ce jour distinguer le sentiment de la joie sur leurs visages.

C'est un devoir bien doux que de rappeler notre enfance qui fut, durant quatre années, l'objet de soins vigilants de la part d'une aïeule vénérée et d'une grand'tante attentive à nos étonnements. Nous leur devons beaucoup et ne manquerons pas de leur témoigner ici notre affectueuse reconnaissance.

Le déroulement heureux de nos jeunes ans, nous le devons à nos chers parents, qui n'ont pas craint, pour assurer déjà notre avenir, de quitter le sol de la France pour de lointaines colonies. Plus tard, ils n'ont cessé de mettre sous nos yeux le parfait exemple de leur vie et de nous prodiguer les fruits de leur expérience. Enfin ils se sont ingéniés à nous aider à vaincre les difficultés que nous avons rencontrées sur notre route. Qu'ils veuillent bien trouver dans ces quelques lignes l'expression toujours trop faible de notre gratitude, dont la dette ne pourra jamais être acquittée.

Nous tenons également à traduire nos sentiments affectueux à tous nos parents et proches amis.

Nous nous remémorions le souvenir des jours vécus à la Faculté de médecine, auquel se mêle le sentiment de gratitude que nous éprouvons envers notre président de thèse. M. le professeur JANBON. A l'occasion d'une longue et grave maladie, nous avons eu recours aux soins qu'il nous a prodigués pour nous arracher à une mort certaine.

Notre dette, déjà lourde, s'est encore récemment accrue du fait qu'il a bien voulu accepter de nous donner le sujet de notre thèse, ce dont nous tenons à le remercier et à lui marquer notre sentiment de profonde et respectueuse reconnaissance.

Notre gratitude envers M. le professeur LISBONNE est vive, il nous a fait l'honneur de diriger l'élaboration de ce travail. Nos connaissances insuffisantes, en ce qui concerne l'immunologie, ne nous permettaient pas d'aborder sans risque un sujet qui, par ailleurs, nous avait fourni des exemples cliniques du plus haut intérêt.

Ce maître, dont nous ne saurions oublier les conseils ni l'impulsion qu'il a donnée à notre pensée, n'a-t-il pas largement ouvert à notre curiosité la documentation où nous avons puisé la substance de notre thèse ?

C'est au cours des conversations « sous les portiques » dont il nous a honoré, que notre esprit s'est arrêté sur le problème que soulève en thérapeutique l'emploi des sérums anti-infectieux, et sur celui de l'association des anatoxines correspondantes en ce qui concerne leur application au tétanos en évolution.

Nous le remercions aussi et surtout d'avoir suscité en nous l'esprit critique, sans lequel l'étude de cette question nouvelle eût perdu beaucoup de son intérêt.

Nous nous faisons un plaisir de dire combien nous avons été honoré de la façon dont il nous a accueilli, aussi bien au cours de nos études qu'à l'occasion de notre thèse dont, nous tenons à le répéter, il nous a montré l'intérêt du sujet.

Nous lui demandons de vouloir bien trouver dans la pauvreté de ces quelques mots l'immense gratitude qui nous anime à son égard et à laquelle se joint le sentiment d'une réelle et profonde affection.

Nous avons eu le bonheur de compter parmi nos juges M. le professeur ROUX. Son nom éveille en nous le souvenir de ses leçons que nous goûtions tous, tant par leur intérêt propre que pour le tour de leur esprit.

M. le professeur HARANT a bien voulu se joindre à notre Jury ; les traits simples de son enseignement nous l'ont toujours fait suivre avec attention. Qu'il veuille bien accepter ce simple hommage de notre reconnaissance.

Nous ne saurions garder sous silence ce que nous devons à notre grand ami, M. J. LIEUTAUD (Ingénieur agronome), qui, dans un moment où nous étions la proie de vicissitudes nombreuses, est venu nous apporter le secours précieux d'un réconfort moral. De son attitude parfaite à notre égard au cours de nos années d'études, nous tenons à le remercier ici.

Pour clore ce long avant-propos, nous adressons à tous nos camarades d'internat, dont nous avons apprécié la franche et solide amitié, l'expression de nos sentiments très amicaux.

INTRODUCTION

Notre maître, le professeur JANBON, nous a fait l'honneur de nous confier les observations de quatre cas de tétanos grave traités dans le service des contagieux par la séro-anatoxithérapie de Ramon, pour en faire l'objet de notre travail inaugural (1).

Très sensible à cette marque de confiance dont nous lui sommes très reconnaissant, nous nous proposons de faire connaître cette méthode, d'introduction récente en thérapeutique, d'en préciser le principe et le mode d'application.

Méthode originale, elle rompt délibérément avec la méthode classique du traitement de cette toxi-infection. Se basant sur des résultats lentement, mais sûrement acquis au prix de recherches poursuivies pendant plusieurs années sur la répartition des anticorps dans les organismes soumis à l'immunisation active et passive, elle suscite de nombreuses réflexions critiques dans l'esprit de celui qui veut l'étudier en détail.

Elle paraît se heurter parfois à des arguments immunologiques contraires ; aussi réclame-t-elle, en quelque sorte, de la part de la physiologie et de l'immunologie, une justification que nous nous sommes efforcé d'apporter dans les pages qui vont suivre, avec l'aide de

l'argumentation et des précieux conseils que nous avons eu toute facilité de puiser largement pour la première, dans la riche documentation que le professeur LISBONNE a bien voulu nous communiquer et qu'il nous a largement prodigué quant aux seconds.

Pour l'exposé de notre sujet, nous avons cru pouvoir adopter le plan suivant :

1° Le premier chapitre est destiné à l'énoncé du principe de la séro-anatoxithérapie.

2° Dans un deuxième chapitre nous avons exposé la technique de la méthode de Ramon.

3° Le troisième chapitre est une analyse des différents éléments de cette thérapeutique suivis de leur justification.

4° Dans le quatrième chapitre sont réunies les observations du professeur JANBON et celles qui ont été publiées jusqu'à ce jour.

5° Le cinquième chapitre est destiné à la discussion des résultats obtenus et à la justification de la séro-anatoxithérapie.

CHAPITRE PREMIER

PRINCIPES DE LA SÉRO-ANATOXITHÉRAPIE

Entrevu dès 1925 par RAMON comme conséquence de ses recherches sur la vaccination antidiphtérique et antitétanique par les anatoxines correspondantes (2), le principe de la séro - anatoxithérapie « éventuelle » du tétanos, selon la propre expression de l'auteur, a été formulé en 1937 comme l'aboutissement logique de ses travaux sur la séro-anatoxiprévention de ces toxi-infections, et affirmé encore plus nettement un an plus tard avec ses collaborateurs (3).

Voici les termes mêmes dans lesquels RAMON a fait connaître sa méthode (4) : « Il ne pouvait être question dans l'état actuel de nos connaissances d'utiliser dans le traitement d'affections telles que la diphtérie et le tétanos, dont l'évolution est souvent rapide, l'anatoxine exclusivement, l'immunité qu'elle provoque et à laquelle elle doit son efficacité étant relativement lente à s'établir et le malade risquant, de ce fait, de succomber avant d'avoir pu en tirer quelque profit pour son salut. L'injection de sérum spécifique demeure la mesure primordiale et pressante, elle déverse dans l'organisme du

malade l'antitoxine qui lui fournit immédiatement le moyen d'entrer en lutte contre l'intoxication envahissante. Mais, associée à la sérothérapie, l'anatoxithérapie spécifique peut apporter un concours précieux à l'œuvre de complète et définitive guérison. En effet, réalisée par exemple au moyen de deux injections faites simultanément, dès le diagnostic posé, l'une massive de sérum, l'autre plus faible d'anatoxine, suivies à un certain nombre de jours d'intervalle de deux ou plusieurs injections d'anatoxine seule, la séro-anatoxithérapie fait succéder à l'immunité passive instantanée, mais éphémère, l'immunité active, qui s'installe progressivement et qui est stable et durable.

« La séro-anatoxithérapie ainsi comprise possède un certain nombre d'avantages dont nous citerons les principaux. Elle permettra de réduire et même de supprimer totalement les réinjections de sérum, qui ne sont pas sans causer de véritables dommages aux organismes déjà plus ou moins profondément atteints par la maladie.

« Tout en ayant sans doute un effet utile vis-à-vis des complications de l'affection en cause, la séro-anatoxithérapie permettra en outre d'éviter les rechutes précoces ou les récides lointaines, les unes et les autres assez fréquentes en ce qui concerne spécialement la diphtérie. Grâce à l'immunité acquise provoquée par l'anatoxine, le malade sera en effet immunisé pour un temps très long, et, vraisemblablement, pour le reste de sa vie.

« On pourrait craindre chez certains sujets sensibilisés des réactions d'ordre allergique à l'égard des anatoxines, mais l'utilisation de ces dernières chez des milliers de sujets à l'occasion de la vaccination antidiphté-

rique et antilétanique a montré que les réactions sont rares après l'injection d'anatoxine tétanique.

De plus, l'emploi des anatoxines purifiées permettrait sinon d'empêcher complètement les réactions, du moins d'en réduire sensiblement la fréquence et l'intensité.

Telle est dans son principe et avec quelques-uns de ses avantages pratiques la séro-anatoxithérapie. Elle s'ajoute aux applications déjà nombreuses des anatoxines, vaccinations, vaccinations associées, séro-vaccinations et anatoxithérapie. »

Avant d'établir le principe de la séro-anatoxithérapie, son auteur, en collaboration avec R. KOURILSKI, R. RICHOU et M^{me} KOURILSKI, avait déjà vu, à la suite d'une longue expérimentation sur la diphtérie, les avantages que pourrait offrir à la thérapeutique l'association de l'anatoxithérapie à la sérothérapie.

Déjà en 1937, RAMON disait (*loc. cit.*) : « il y a intérêt dans le traitement d'affections telles que la diphtérie et le tétanos à combiner l'injection de sérum spécifique, qui fournit immédiatement à l'organisme malade l'antitoxine nécessaire à la lutte contre l'intoxication envahissante à l'injection d'anatoxine faite en même temps que l'injection de sérum spécifique, mais dans un autre endroit du corps, dès le diagnostic posé, et renouvelée à un certain nombre de jours d'intervalle, fait succéder à l'immunité passive et instantanée, mais éphémère, l'immunité acquise, qui s'installe progressivement, mais qui est stable et durable. »

A l'issue de nombreuses recherches effectuées par RAMON et ses collaborateurs (5 et 6), il fut admis d'une manière définitive que l'immunité anti-tétanique con-

férée par la séro-anatoxithérapie, malgré ses fluctuations, ne subit aucune interruption, l'immunité active succédant sans transition à l'immunité passive, après avoir coexisté avec elle pendant une période variable suivant les individus.

« Ces résultats immunologiques étant acquis, il suffisait pour les appliquer éventuellement au traitement du tétanos, d'augmenter considérablement : d'une part la richesse en unités antitoxiques de l'injection initiale de sérum, d'autre part la valeur quantitative et le nombre d'injections d'anatoxine, sans changer la méthode, de façon à fournir instantanément à l'organisme de grandes quantités d'antitoxine d'origine passive, et d'exalter ensuite dans de très fortes proportions la production de l'antitoxine active. »

CHAPITRE II

TECHNIQUE DE LA MÉTHODE DE RAMON

Nous empruntons au *Mouvement sanitaire* (7) et à la *Presse médicale* (8) l'exposé de la technique proposée par RAMON, telle qu'il voudrait la voir appliquer : « dès le diagnostic de tétanos posé, on injectera d'emblée sous la peau du malade une dose unique et massive de sérum antitétanique de titre élevé, par exemple 160.000 U. I., soit huit ampoules de 10 cm³ renfermant chacune 20.000 unités ; cette quantité nous paraît suffisante d'après nos recherches. La dose unique et massive permet d'éviter au malade les fatigues résultant des injections répétées chaque jour et qui entraînent souvent chez lui des crises douloureuses ; elle a en outre l'avantage d'inonder l'organisme d'antitoxine, ce qui est hautement désirable ».

En même temps que l'injection massive d'antitoxine, mais à un autre endroit du corps, on pratiquera une injection de 2 cm³ d'anatoxine tétanique, que l'on renouvellera, à doses progressivement croissantes, telles que 2, 4 et 5 cm³ à quatre ou cinq jours d'intervalle.

Des injections de rappel d'anatoxine peuvent être dans la suite effectuées à intervalle de temps plus ou moins éloignés, deux ou plusieurs semaines, sans qu'il y ait lieu de redouter une sensibilisation à l'anatoxine de la part du malade et de craindre des réactions violentes qui, souvent, font suite aux réinjections de sérum.

Il est entendu que ce mode thérapeutique ne dispense pas de l'utilisation des autres moyens, qui font partie de la ligne générale de conduite d'un cas de tétanos confirmé, ainsi résumée par F. ARLOING et A. DUFOURT (9) : « il importe de désinfecter énergiquement les plaies suspectes, même les plus minimes. On se méfiera des petites plaies contuses des mains et des pieds, des gelures, des petits hématomes sous-unguéaux. Quelquefois la plaie est déjà cicatrisée, il faut alors l'inciser, chercher s'il ne s'y cache pas un corps étranger tel qu'épine et écharde. A plus forte raison chez les blessés de guerre devra-t-on reviser la blessure et extraire les corps étrangers qui peuvent y être restés inclus et avoir échappé à la première investigation. Les plaies largement ouvertes seront désinfectées à l'eau oxygénée ou avec les cristaux de persulfate de soude. Si elles suppurent, on y placera, en cas de besoin, des drains et non des mèches. L'amputation peut être nécessaire, mais elle n'arrête pas toujours le tétanos déclaré. »

La plaie accidentelle sera soigneusement nettoyée, débarrassée de la terre qui la souille, régularisée. On pratiquera au besoin les débridements permettant l'extraction des corps étrangers, graviers, projectiles, bourres, débris vestimentaires, échardes ; en cas de nécessité dans les fracas des membres, il faudra quelquefois se résoudre à l'amputation. L'hématome sous-inguéal,

qui survient à la suite d'un traumatisme direct ou succède à un léger écrasement d'un doigt pris entre deux forces, devra faire l'objet de soins particuliers. Après désinfection de la plaie et de la surface cutanée avoisinante avec de l'eau oxygénée et de l'éther, l'excision de l'ongle et des tissus contus péri-unguéaux sera faite, suivie d'un pansement aseptique ou réalisé au moyen d'une compresse imbibée de sérum antitétanique suivant le cas.

Après avoir fait connaître le principe de la séro-anatoxithérapie et les soins élémentaires à donner avant sa mise en œuvre, nous nous proposons d'étudier dans le chapitre suivant les deux temps de la méthode de Ramon, en essayant de justifier leur application et le mode d'application.

CHAPITRE III

ANALYSE DES DIFFÉRENTS ÉLÉMENTS DE CETTE THÉRAPEUTIQUE

Pour la résumer en quelques mots, la méthode de Ramon consiste essentiellement dans l'injection « *unique* » d'antitoxine par la *voie sous-cutanée*, accompagnée d'injections successives et à doses croissantes d'anatoxine. Ainsi exposée, on s'aperçoit que la séro-anatoxithérapie se heurte dans la plupart de ses temps à la méthode classique de la sérothérapie, de même qu'elle semble aller à l'encontre des conceptions immunologiques sur les interactions des toxines et des antitoxines.

Jusqu'à présent, le traitement type du tétanos, qui avait acquis droit de cité dans la thérapeutique, était caractérisé par l'inondation de l'organisme malade d'antitoxines sans répit et par les voies les plus variées : « le véritable traitement du tétanos, écrivent ARLOING et DUFOURT (*loc. cit.*), consiste dans l'application précoce de très hautes doses de sérum et par diverses voies ». C'est ainsi que les voies sous-cutanée, intra-veineuse et surtout intra-rachidienne ont été tour à tour

et journellement utilisées pour déverser dans l'organisme le sérum curateur. Les auteurs précédemment cités insistent sur la nécessité d'injecter de fortes doses d'antitoxines. Illustrant cette manière de voir, on peut relever dans de nombreuses observations l'administration journalière de plus de 100.000 U. I., leur total s'élevant en fin de traitement à la somme impressionnante de un million et même un million et demi d'U. I.

Deux malades de BENECH et ETIENNE n'ont-ils pas reçu deux et trois litres de sérum ?

Pour réaliser cette véritable inondation de l'organisme du tétanique, plusieurs voies se sont offertes au choix du médecin. Parmi ces dernières, il paraissait *a priori* que ce fut la voie rachidienne qui devait remporter les suffrages. Son principe consiste à injecter par ponction lombaire l'antitoxine spécifique dans le canal rachidien après l'évacuation préalable d'une quantité de liquide céphalo-rachidien correspondante à celle du sérum antitétanique à injecter.

C'est SICARD (10) qui, en 1898, l'adopta le premier, lui reconnaissant sur les autres moyens d'introduction de l'antitoxine tétanique une supériorité, celle de permettre, en quelque sorte, l'imbibition par le sérum de la substance nerveuse sur laquelle la toxine est « accrochée ». Rompant d'une manière définitive avec cette conception classique, RAMON, au contraire, préconise une seule injection de sérum antitétanique et de plus, procédé qui paraît rétrograde, il donne la préférence à la voie hypodermique.

Il n'est pas besoin d'insister sur les conséquences qu'entraînent, aussi bien du point de vue de la clinique que de la doctrine, un tel changement.

D'autre part, l'injection simultanée d'anatoxine et d'antitoxine soulève une objection, celle du principe de l'antagonisme (sur lequel nous reviendrons plus loin) entre ces deux substances.

Un tel revirement de la thérapeutique, eu égard du traitement classique du tétanos, a besoin de justifications ; nous nous proposons d'apporter ces justifications, en les puisant dans les travaux antérieurs de RAMON et en y joignant celles de ses collaborateurs plus ou moins directs.

Injection unique et extra-rachidienne de l'antitoxine

Opposé à l'ancienne thérapeutique classique, le premier élément de la nouvelle méthode qui mérite notre attention, c'est l'injection unique et massive de sérum antitétanique. Ce mode d'administration découle logiquement du premier acte thérapeutique fondamental du traitement du tétanos déclaré, l'exérèse du foyer toxigène. La sécrétion de toxine étant tarie à sa source même, il n'est plus besoin que de neutraliser la toxine déjà fixée sur les centres nerveux ; aussi l'administration *quotidienne* de sérum destiné à neutraliser, au fur et à mesure de sa production, la toxine éventuellement secrétée de façon continue, n'a-t-elle plus sa raison d'être, et l'on peut dès lors réduire à l'unité ce temps thérapeutique.

Le deuxième élément de l'axiome qui dictait la conduite du traitement : « il faut frapper vite et fort », a été facilement satisfait grâce aux progrès réalisés dans la technique de la fabrication du sérum, dont la richesse

en unités antitoxiques atteint actuellement 2.000 U. I. par cm^3 , soit 20.000 U. I. par ampoule, et grâce auxquels l'injection de 160.000 U. I. pourra être faite sous un volume relativement faible. Par cet apport massif d'antitoxine, on peut espérer « déplacer » une partie de la toxine qui sera neutralisée dès sa dissociation d'avec le complexe qu'elle forme avec la cellule nerveuse. Peut-être est-ce là une simple vue de l'esprit ; nous devons cependant ajouter que certains expérimentateurs autorisés tendent néanmoins à la considérer comme répondant à la réalité.

Pour porter l'antitoxine sur son champ d'action, c'est-à-dire la cellule nerveuse « intoxinée », quelle est la voie la plus favorable offerte au praticien ?

Les opinions les plus diverses ont été tour à tour émises.

L'expérience de la guerre 1914-1918 semblait avoir mis en lumière les avantages de la voie rachidienne à laquelle la majorité des praticiens donne, depuis, la préférence parce qu'elle leur semble plus logique et plus directe. Mais depuis quelque temps, la question est revenue à l'étude, depuis que des recherches d'ordre divers ont établi que ce mode d'injection du sérum curateur ne porte pas l'antitoxine au contact intime des cellules de l'axe encéphalo-médullaire, comme on le pensait *a priori* ; mieux encore, que son efficacité est inférieure à celle des voies d'introduction sous-cutanée ou sanguine.

Arguments anatomique, physiologique, clinique, immunologique se rejoignent sur ce point. Il n'entre pas dans le plan de notre travail de discuter des rapports existant entre les centres nerveux et le liquide céphalo-rachidien ; cependant nous pouvons dire que

la conception de VON MONAKOW et STERN (11), suivant laquelle il suffit d'introduire une substance médicamenteuse dans le canal rachidien pour qu'elle se répande très rapidement autour du point d'injection et entre en rapport étroit avec les cellules nerveuses sous-jacentes, paraît un peu simpliste ; les arguments anatomiques de ROUSSY, LIERMITTE et OBERLING renforcés par les études physiologiques de RISER ⁽¹⁾ ne permettent d'attribuer au liquide céphalo-rachidien qu'un rôle de soutien et non un rôle de nutrition. L'intimité entre cette humeur et la substance nerveuse est loin d'être démontrée, de plus, le tétanos n'étant pas une méningite, mais une encéphalite, la voie rachidienne rationnelle pour l'administration du sérum anti-méningococcique ne l'est plus du tout pour le sérum antitétanique.

Anatomiquement et physiologiquement, elle ne peut prétendre à la supériorité qu'on lui avait antérieurement accordée. Condamnée par les arguments que nous venons d'énumérer, la voie sous-arachnoïdienne a-t-elle à son actif des succès thérapeutiques évidents devant lesquels la théorie n'aurait qu'à s'incliner ? Il est difficile de le reconnaître à la lecture de centaines d'observations publiées à ce sujet. Si les thérapeutiques utilisées ne différaient que par ce seul point : la voie d'introduction du sérum, on en pourrait tirer quelques conclusions valables. Mais d'autres moyens ont été mis concurremment en œuvre (anesthésie, aspiration du liquide céphalo-rachidien, sérothérapie intraveineuse). L'apport de ces éléments nouveaux déroute toute interprétation.

Dans la littérature, on pourrait citer autant d'observations favorables que défavorables à la voie rachidienne.

(1) in CHALIER. *Journ. méd. Lyon.* 1936, p. 646.

En faveur de l'utilisation de cette dernière chez l'homme, citons NEDELEC, ETIENNE, DUFOUT et DUHAMEL, BRISSET et COSTE (cités par CHALIER) (12) qui lui accordent cinquante guérisons de cas graves, O'CARROLL (13), NABARRO (14), ROBINEAU, qui, au nom de TEISSIER, communique 19 cas de guérison sur 20 (15). Rappelons le travail de YODH (16), aux Indes, qui s'appuie sur deux cent vingt-neuf cas parmi lesquels on voit le taux de la mortalité tomber, de 77 p. 100 chez les tétaniques traités par l'injection de sérum sous-cutané ou intra-musculaire, à 47 p. 100 lorsque la sérothérapie est faite par les voies intra-rachidienne ou sous-occipitale : ce qui amène YODH à conclure à la supériorité de la voie rachidienne que, de son côté, d'ASHURST (17) estime cinq fois plus active que la voie veineuse.

D'un autre côté, il serait aisé de dresser une liste d'auteurs parmi lesquels LE CLERC et REILLY, CHALIER et MESTRALLET, APERT et LHERMITTE, GUILLAIN, DE SÈZE, BOLOT, POMMÉ, COUMEL et LACROIX, d'après CHALIER (12), qui dénie à la voie rachidienne une supériorité thérapeutique.

Continuant à évoluer dans le domaine expérimental, le débat sur la supériorité reconnue ou non à la voie rachidienne nous montre la même incertitude.

SHERRINGTON (1), dans une expérience réalisée sur vingt-cinq singes inoculés avec la toxine tétanique et traités par la sérothérapie, qu'il administre sous diverses voies, constate que la mortalité, de 92 p. 100 chez les sujets traités par la voie sous-cutanée, de 86 p. 100 et de 72 p. 100 par les voies musculaire et veineuse, n'est plus que de 44 p. 100 et de 33 p. 100

(1) SHERRINGTON. — *Lancet* 1917, 2, p. 964.

chez les animaux qui ont reçu le sérum par la voie rachidienne ou par la voie sous-occipitale.

MUTERMILCH et SALMON (18) ont ultérieurement confirmé les expériences précédentes ; sans entrer dans le détail de leurs recherches effectuées sur le lapin, disons simplement qu'ils pensent avoir montré que le sérum antitétanique injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens se montre d'une efficacité remarquablement supérieure que lorsque l'injection est faite sous la peau, dans un but prophylactique ou thérapeutique du tétanos. Ils pensent avoir démontré que l'antitoxine administrée par la voie rachidienne se fixe, elle aussi, sur le système nerveux en y pénétrant très profondément et en y neutralisant la toxine *in situ*.

Pour ces auteurs, la voie rachidienne apparaît incomparablement plus active que les autres voies. Fait intéressant à mentionner du point de vue historique, c'est au cours de ces recherches que MUTERMILCH et M^{lle} SALAMON ont sans doute, les premiers, songé à associer l'anatoxine tétanique à l'antitoxine, en les introduisant l'une et l'autre dans le liquide céphalo-rachidien.

Par contre, à l'issue de leurs expériences, NICOLL (19), DÉAN (20), FLOREY et FILDES (21) n'ont pu retrouver les avantages que les expérimentateurs précédents avaient prêté à la voie rachidienne, et reconnaissent finalement à la voie veineuse la supériorité thérapeutique. Le premier donne une proportion de 16 guérisons sur 20 cas de tétanos traités par la sérothérapie intraveineuse et sous-occipitale, de son côté, FILDES indique la proportion de 13 guérisons sur 14 cas traités par la voie veineuse.

Cliniciens et expérimentateurs restent sur leurs positions respectives, laissant le médecin praticien embarrassé dans l'appréciation de la voie la plus rationnelle de la sérothérapie antitétanique.

L'immunologie, par la détermination de la valeur numérique des anticorps contenus dans le liquide céphalo-rachidien et le sérum sanguin d'individus soumis à la sérothérapie par les voies sous-cutanées, intra-musculaire ou intra-rachidienne, a permis d'apprécier d'une manière exacte l'efficacité de chacune d'elles. Le travail le plus complet et le plus démonstratif qui ait été produit sur ce sujet est celui de JUDE et SOHIER (22) dont les multiples dosages portant sur l'antitoxine contenue dans le sang et le liquide céphalo-rachidien permettent de se faire une opinion éclairée sur la voie la plus favorable de la sérothérapie spécifique du tétanos.

Ces auteurs ont fait porter leur étude expérimentale sur un tétanique dont le trismus apparût huit jours après l'accident qui avait déterminé l'éclosion de la maladie. L'exérèse fut faite dès l'apparition de ce symptôme ; elle fut suivie de l'injection de sérum par les voies sous-cutanée, intra-musculaire et rachidienne, suivant le protocole que nous donnons ci-dessous. Sachant que le taux antitoxique du sérum utilisé atteignait 2.000 U. I. par centimètre cube, les résultats ont été les suivants :

I. — Le titrage de l'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien, 72 heures après l'injection intra-rachidienne de 50.000 U. I., donne : — $1/10$ — $1/30$ par centimètre cube.

II. — Le titrage de l'antitoxine dans le sérum sanguin donne les résultats suivants : pour un total d'antitoxine

Date	U. I. inject. par voie s. cut. ou int. mus.	U. I. inject. par voie rachidienne	Titrage dans le sang en U. I.	Titrage dans le L. C. R. en U. I.
17 mars	64.000	20.000		
	60.000			
18 —	140.000	30.000		
19 —	100.000			
20 —	120.000		+ 50 — 100	
21 —	140.000	20.000	+ 50 — 100	$-\frac{1}{10} + \frac{1}{30}$
22 —	150.000			
23 —	130.000			
24 —	60.000		+ 50 — 100	
25 —	60.000			
26 —	60.000			
27 —	60.000			
30 —	cessation du sérum		+ 30 — 50	
15 jours	suitant cessation		+ 3 — 10	
40 —	—		+ 1 — 3	
86 —	—			$+\frac{1}{100} - \frac{1}{30}$

injectée de 414.000 U. I., le sérum sanguin titre + 50 — 100 U. A. Après l'injection de 954.000 U. I., le titre du sérum sanguin est de + 50 — 100. Après l'injection de 1.254.000 U. I., le titre du sérum sanguin est de + 30 — 50 U. I.

De l'examen du tableau qui mentionne les résultats numériques obtenus, il ressort que :

1° L'apport successif dans le sang de grandes quantités d'antitoxine ne semble pas augmenter la teneur du sérum en anticorps : après un total de 414.000 U. I., le sérum titre + 50 — 100, titre égal à celui du sérum après l'introduction de 1.144.000 d'U. I. Bien mieux, le taux antitoxique du sérum sanguin est en baisse après l'injection de cette quantité d'U. I. puisqu'il n'atteint plus que + 30 — 50. Il ne semble donc pas nécessaire de recourir à des doses répétées et élevées de sérum, le foyer

tétanigène excisé, et c'est là le point le plus important de la thérapeutique ; il suffit d'injecter une quantité convenable de sérum pour obtenir un taux antitoxique suffisant.

2° Les quantités d'antitoxine retrouvées dans le liquide céphalo-rachidien sont très faibles, même après l'injection sous-arachnoïdienne de 70.000 U. I. puisqu'elles atteignent à peine $-\frac{1}{10} \div \frac{1}{30}$. Ce taux représente, si on évalue à 150 centimètres cubes le volume total de liquide céphalo-rachidien, la valeur de 5 U. I., chiffre qui est dix mille fois inférieur à la quantité injectée.

Une différence aussi sensible entre ces deux chiffres pose un problème, celui de connaître quelle a été la destinée des unités antitoxiques manquantes après l'injection intra-rachidienne de sérum anti-tétanique. On peut admettre avec JUDE et SOHIER qu'une certaine quantité d'antitoxine a été neutralisée par la toxine, ou avec MUTERMILCH (23) qu'elle s'est fixée sur les cellules nerveuses. Cependant ces raisons ne peuvent suffire à expliquer la pénurie en antitoxine que présente le liquide céphalo-rachidien au bout des dix jours qui ont suivi la mise en œuvre de la sérothérapie.

L'explication la plus plausible et qui se trouve confirmée par maintes constatations physiologiques, c'est qu'une partie de l'antitoxine passe dans la circulation sanguine. En effet, RAMON et DESCOMBEY (1) ont montré expérimentalement sur le lapin la résorption rapide de l'antitoxine dans le sens liquide céphalo-rachidien $\rightarrow$ sang. Le sérum antitétanique injecté dans le canal rachidien passe dans la circulation sanguine, d'où la baisse du taux antitoxique dans le liquide céphalo-rachidien constatée dix jours après l'injection d'une dose massive d'antitoxine. C'est la mobilisation de cette dernière que

(1) RAMON et DESCOMBEY. — *C. R. Soc. Biol.* 1931. 108. p. 358.

met numériquement en évidence le tableau que nous avons eu plus haut sous les yeux.

JUDE et SOHIER sont dès lors fondés à se demander, si l'injection intra-rachidienne de quantités importantes de sérum, qui laisse à un taux infime la teneur du liquide céphalo-rachidien en antitoxine, est bien utile à imposer au malade, et s'il ne serait pas suffisant d'utiliser les voies sous-cutanée, musculaire, ou sanguine.

Concluons donc, et c'est sur cette conclusion que repose la justification du premier temps de la méthode de Ramon : « à moins d'admettre que la durée, apparemment très courte du séjour de l'antitoxine dans le liquide céphalo-rachidien soit suffisante pour permettre la neutralisation de la toxine tétanique fixée sur le système nerveux, on sera conduit à considérer la voie rachidienne comme étant sinon inutile, du moins pas notablement supérieure aux autres voies d'introduction du sérum, puisque la teneur en anticorps du sang et du liquide céphalo-rachidien paraît s'équilibrer très vite à des taux semblables, que l'on introduise l'antitoxine dans les espaces sous-arachnoïdiens ou que l'on obtienne par d'autres modes d'injections sa présence à un taux suffisant dans le sang » (*loc. cit.*).

L'anatoxine

Dans la méthode de Ramon, l'injection d'antitoxine génératrice d'immunité passive, est accompagnée de l'injection d'anatoxine génératrice d'immunité active, — celle-ci devant succéder sans arrêt à celle-là.

Sans vouloir faire l'historique de cette *méthode de vaccination « mixte »* inaugurée par BABÈS, en 1895, en

vue de l'immunisation du cheval contre la toxine diphtérique, par BORDET et DANIYSZ, en 1897, pour la prévention de la péri-pneumonie bovine, rappelons que BEHRING, en Allemagne, puis Th. SMITH, PARK et ZINGHER, aux Etats-Unis, ont réalisé, sur une vaste échelle, la *vaccination antidiphtérique de l'enfant au moyen de mélange de toxine et d'antitoxine*. La découverte de l'anatoxine a fait tomber dans l'oubli cette méthode, d'application délicate et d'activité moindre que celle de Ramon, mais le principe de la collaboration des deux immunités est resté sauvegardé en immunologie ; seulement l'anatoxine *inoffensive et efficace* a pris la place de la toxine dans le complexe vaccinant.

L'anatoxine tétanique, rappelons-le, est une toxine qui a perdu tout pouvoir toxique après un séjour de plusieurs semaines dans l'étuve à 39°, après addition de 5 à 7 cm³ par litre, de formol à 40 p. 100, mais qui a conservé la propriété de flocculer en présence de sérum antitétanique.

Elle conserve indéfiniment son pouvoir vaccinant grâce à la stabilité du pouvoir antigène auquel elle joint l'avantage de son inocuité.

L'étude expérimentale du pouvoir antigénique de l'anatoxine a été vérifié en injectant 1 cm³ de cette substance à un lapin ; celui-ci peut résister sans dommage quinze jours plus tard à l'inoculation de 10 à 100 doses mortelles de toxine ; quinze jours après, deux injections semblables d'anatoxine effectuées à trois semaines d'intervalle l'une de l'autre, ce sont des milliers de doses mortelles de toxine que le lapin supporte sans présenter de troubles graves ; de plus, l'examen de son sang témoigne d'une élévation du taux antitoxique.

Le deuxième temps de la méthode de Ramon, qui consiste dans l'injection d'anatoxine génératrice d'immunité active, laquelle doit succéder sans arrêt à l'immunité passive conférée par la sérothérapie, ne se heurte-t-il pas dans son principe à des arguments qui lui sont opposés ?

La principale objection qui pouvait être soulevée était celle d'un antagonisme possible entre l'antitoxine injectée à dose massive et l'anatoxine qui provoque l'apparition d'anticorps dans l'organisme malade. Ce que l'on savait de l'affinité antigène-anticorps permettait de supposer que lorsqu'on injecte concurremment dans un organisme une antitoxine et l'anatoxine correspondante, celle-ci pouvait se fixer sur la première et la neutraliser, spoliant ainsi d'une partie de l'antitoxine l'économie du malade. D'autre part, l'anatoxine « accrochée » sur l'antitoxine ne pouvait plus jouer son rôle d'antigène vaccinant.

Cette hypothèse trouve, semble-t-il, une base solide dans les expériences de MADSEN et SCHMIDT (24). Ces expérimentateurs ont établi que l'anatoxine diphtérique (et ce qui est vrai pour l'anatoxine diphtérique l'est aussi pour l'anatoxine tétanique) a plus d'avidité pour l'antitoxine que la toxine elle-même. En effet, l'anatoxine diphtérique ajoutée à un mélange *neutre* de toxine et d'antitoxine « arrache » en quelque sorte l'antitoxine au complexe, libérant de ce fait une certaine quantité de toxine. Elle peut aussi déterminer l'apparition d'un pouvoir toxique dans un liquide primitivement inoffensif. N'est-ce pas là la preuve que l'anatoxine a pour l'antitoxine une affinité supérieure à celle de la toxine puisqu'elle peut prendre la place de cette dernière déjà fixée par l'antitoxine ? On peut dès lors penser que

dans l'organisme d'un tétanique, les choses se passant de la même manière, la rencontre de l'antitoxine et de l'anatoxine détourne une partie de la première de sa fonction neutralisante, d'où un fléchissement important de l'immunité passive.

Venant appuyer les résultats de MADSEN et SCHMIDT, l'expérience de BESREDKA (25) est encore plus démonstrative, semble-t-il. Cet expérimentateur a établi que, chez le cobaye soumis à l'action de l'antitoxine diphtérique, le pouvoir vaccinant de l'anatoxine correspondante disparaît :

Un premier lot de cobayes reçoit de l'anatoxine seule ; ces animaux commencent à manifester leur immunité trois semaines après l'injection et conservent longtemps cet état de résistance.

Un second lot de cobayes reçoit de l'antitoxine diphtérique seule ; il est immunisé immédiatement, mais perd complètement son immunité dans le courant des dix jours suivants, par élimination de l'anticorps hétérogène.

Un troisième lot de cobayes reçoit antitoxine et anatoxine diphtérique à des intervalles de temps variables et en différents endroits du corps. Pendant une vingtaine de jours après l'injection, les sujets accusent une forte immunité, mais, passé ce délai, *ils succombent à une dose mortelle de toxine*. C'est bien là la démonstration que l'immunité passive a contrecarré l'instauration de l'immunité active : cependant, fait important, l'anatoxine injectée après l'élimination de l'antitoxine, récupère entièrement sa propriété vaccinnante.

DE SURRACO (26), OTTEN et HENNEMAN (27) ont fait les mêmes constatations, confirmant ainsi les résultats de BESREDKA.

A la critique de ces expérimentateurs, RAMON et LAFAILLE (28) ont en quelque sorte répondu par avance ; ils ont reconnu, avant même leur collègue de l'Institut Pasteur, ce fait indiscutable, à savoir que l'action immunisante de l'anatoxine est sans doute quelque peu gênée par la présence de l'antitoxine ; mais ils ont remarqué que l'injection de la première substance n'a pas été sans effet : elle a préparé l'animal à ce que l'on appelle la « réaction anamnétique », qui fait que celui-ci s'immunise plus rapidement et plus activement après une deuxième injection.

PONS (29), de son côté, a cherché à préciser numériquement l'avidité comparée de l'anatoxine et de la toxine vis-à-vis de l'antitoxine diphtérique, avidité qui commande l'antagonisme des deux immunités active et passive. Cet auteur a montré, contrairement aux recherches de MADSEN et SCHMIDT, que l'affinité de la toxine pour l'antitoxine est plus grande que celle de l'anatoxine. Il ne peut être question d'exposer ici dans le détail ses recherches expérimentales qui nécessitent des connaissances plus spéciales d'immunologie, cependant on peut en résumer ici l'essentiel. Pons prépare des mélanges de toxine et d'anatoxine diphtérique dont le titre en unité antitoxique est déterminé ; il y ajoute une certaine quantité d'antitoxine qui, si elle se répartissait également sur la toxine et l'anatoxine, devrait saturer les quatre cinquièmes de chacune d'elle : or, il n'en est rien, car on peut démontrer que, après quelques minutes de contact entre les trois substances, l'antitoxine a neutralisé les trente-neuf quarantièmes de la toxine. *Une grande partie de l'anatoxine, de ce fait, reste libre.*

En conclusion, si MADSEN et SCHMIDT ont trouvé des résultats différents, c'est qu'ils ont utilisé dans leurs

expériences une quantité énorme d'antitoxine nullement correspondante à celle que l'on utilise dans la séro-anatoxithérapie, telle que RAMON en a fixé la conduite. Dans ces conditions hautement anormales, l'anatoxine peut intervenir sur le complexe par l'effet de la « loi des masses » et s'unir ainsi à une quantité anormalement élevée d'antitoxine.

Connaissant ces faits, on ne peut plus objecter à la séro-anatoxithérapie que l'antitoxine et l'anatoxine injectées simultanément se neutralisent réciproquement. Il reste acquis que des quantités relativement énormes d'antitoxine demeurées libres sont capables de neutraliser la toxine au niveau du foyer infectieux, et, même que s'il se forme un complexe anatoxine-antitoxine, sa dissociation peut libérer l'antigène, qui récupère ainsi son pouvoir vaccinant. Ainsi se justifie dans la méthode de Ramon l'utilisation simultanée d'anatoxine et d'antitoxine, qui conservent chacune de leur côté leur action propre et confèrent à l'organisme les immunités respectives dont elles sont les dispensatrices.

OBSERVATIONS

M. le professeur JANBON et ses collaborateurs, MM. J. CHAPTAL, R. SARRAN et A. VEDEL, ont eu l'occasion de traiter avec succès quatre cas de tétanos par la séro-anatoxinothérapie. Nous donnons leurs observations, auxquelles viennent s'ajouter celles que la méthode inscrit déjà à son actif.

OBSERVATION n° I (professeur JANBON).

M^{me} V..., âgé de 43 ans, est admise à la Clinique Pasteur le 10 juillet 1941 pour tétanos généralisé datant de six jours. Malgré l'administration pendant les trois derniers jours de 110 cm³ de sérum antitétanique préventif et de 30 cm³ de sérum antitétanique curatif, les contractures n'ont fait que s'accroître et les paroxysmes sont devenus plus fréquents.

A l'entrée de la malade dans le service, le tableau clinique est le suivant :

Trismus serré ne permettant qu'une ouverture d'un centimètre entre les arcades dentaires, contracture de la nuque, du rachis, de l'abdomen. Les crises paroxystiques sont fréquentes, plus de douze dans la journée, elles intéressent le tronc, la nuque, la face, où elles atteignent leur maximum et provoquent de nombreuses morsures de la langue. La température est à 37°8, les pulsations sont de 80 par minute. Les urines sont albumineuses. La recherche de la porte d'entrée du germe est difficile à découvrir, il n'existe pas de blessure récente. On remarque cependant au niveau des chevilles de petites ulcérations variqueuses recouvertes de croûtes épaisses. La méthode de Ramon est instituée sur le champ : injection unique de 60 cm³ de sérum antitétanique (120.000 unités antitoxiques) et d'anatoxine (2 cm³). On administre à la malade des barbituriques

par la voie parentérale tout d'abord, puis *per os*, qui seront poursuivis pendant toute la durée de la maladie.

Le lendemain, sous anesthésie au chloroforme, on procède à la cautérisation étendue et profonde des ulcérations variqueuses. Dès le 12 juillet, on note une amélioration sensible, le trismus est moins serré, les paroxysmes moins intenses et plus rares. Les injections d'anatoxine tétanique sont répétées le 13 et le 18, à la dose de 4 puis 6 cm³. Dès le quatrième jour, les crises de contracture cèdent, le 24 l'apyrexie est obtenue et les contractures rachidiennes et abdominales disparaissent.

Le trismus, tout en s'atténuant progressivement, persistera plus longtemps. Le premier lever a lieu le 30 juillet, soit vingt jours après l'entrée de la malade dans le service, la guérison étant définitivement acquise.

En résumé : il s'agit d'un cas de tétanos généralisé subaigu dont la porte d'entrée siège au niveau de plaies variqueuses. Début : le 4 juillet. La durée de l'incubation demeure inconnue.

Symptomatologie : contractures, paroxysmes fréquents, température : 37°8.

Traitement : cautérisation des plaies variqueuses sous anesthésie chloroformique. Séro-anatoxithérapie (120.000 U. I. de sérum anti-tétanique en une seule injection et 12 cm³ d'anatoxine en trois fois à doses progressives). Amélioration dès le deuxième jour du traitement : guérison vingt jours après l'entrée de la malade dans le service.

OBSERVATION n° II (professeur JANBON).

Mlle B... Calixte, âgée de 15 ans, entre le 19 janvier 1942 à la Clinique Pasteur pour tétanos grave remontant à une semaine environ. Depuis trois jours les contractures se sont rapidement généralisées et, à l'entrée, nous trouvons l'enfant figée en orthotonos. Le faciès est sardonique, le trismus serré ; l'ensellure est manifeste, les réflexes sont vifs. Il existe à droite un signe de Rossolimo et de Mendel qui persistera quelques jours. Rétention vésicale complète ; l'azotémie est de 0.55 pour mille. La température est à 38°, le pouls à 120.

Les crises de contracture sont très fréquentes et nous assistons à l'une d'entre elle particulièrement dramatique. Opisthotonos avec apnée et cyanose prolongée. La recherche de la porte d'entrée du germe permet de mettre en évidence une cicatrice à tendance

chéloïdienne de la région inguinale droite, consécutive à une chute de bicyclette remontant à quatre mois, accompagnée d'engelures infectées siégeant au niveau des orteils et des doigts, ayant entraîné la chute récente d'un ongle.

La séro-anatoxinothérapie est aussitôt mise en œuvre : injection de 160.000 unités de sérum antitétanique par les voies sous-cutanée et intra-rachidienne, et d'anatoxine 2 centimètres cubes.

La thérapeutique complémentaire comprendra l'administration de barbituriques (sommifène 4 cm.) et des anesthésies chloroformiques quotidiennes rendues nécessaires pour vaincre la contracture des membres inférieurs et pour permettre les sondages.

Le 20 janvier, état inchangé, une incision large de la cicatrice inguinale droite est pratiquée, un examen microscopique ne révèle pas de bacille de Nicolaïer.

Le 22 janvier, la température atteint 39° 5, mais le pouls est descendu à 100, l'azotémie reste à 0,55 p. 1000, les urines sont fortement albumineuses. Une deuxième injection d'anatoxine (4 cm.) est faite.

Le 24, incision d'un ongle de nouvelle formation et de sa matrice. L'examen bactériologique restera négatif.

Le 26, malgré une atténuation discrète du trismus et des contractions, le tableau clinique reste sévère.

En raison de la persistance des paroxysmes, de la rétention vésicale avec diurèse réduite, de la fièvre, et devant l'absence de bacille tétanique dans les fragments prélevés au cours des deux excrèses, nous nous demandons si le germe ne persiste pas encore dans un foyer inapparent, et si, dans ce cas, la dose initiale de sérum est bien suffisante. Préférant faire trop que pas assez, nous injectons à nouveau une dose de 160.000 unités, suivie le lendemain de 6 centimètres cubes d'anatoxine et de l'administration d'uroformine. Deux jours après, l'amélioration est manifeste. Les crises de contracture ont disparu. L'ensellure lombaire s'affaisse, l'enfant urine spontanément. Nous suspendons les anesthésies et diminuons de moitié les doses de barbituriques. Le 1^{er}, le trismus cède partiellement, la température fléchit, la diurèse dépasse 1.500 centimètres cubes, l'azotémie a regagné son taux normal.

Le 3 février, quatrième injection d'anatoxine (6 cm.), le trismus cède franchement et permet un écartement de 3 à 4 centimètres entre les arcades dentaires.

Nous constatons l'apparition de quelques mouvements spontanés au niveau des membres inférieurs. A partir de ce jour, nous assistons à la disparition lente, mais régulière, des derniers symptô-

mes tétaniques et, le 24 février, 36 jours après son entrée à l'hôpital, la malade peut faire ses premiers pas.

En résumé, il s'agit d'un cas de tétanos grave, entré le 19 janvier 1942, remontant à une semaine environ, dont la durée de l'incubation nous est inconnue.

La *symptomatologie* est sévère : contracture généralisée, orthotonos, trismus. La température atteint 38°, le pouls bat à 120. Les crises sont très fréquentes et prolongées. Porte d'entrée du germe difficile à préciser, car plaies multiples et d'âges différents, la plus importante remontant à quatre mois.

Traitement : Sérothérapie par les voies sous-cutanées et intra-rachidiennes (320.000 unités en deux injections, à sept jours d'intervalle), anatoxine aux doses de 2,4, 6 et 6 centimètres cubes, séparées par des intervalles de 3, 5 et 7 jours.

Dès les deux premiers jours du traitement, amélioration ; lever, 36 jours après l'entrée de la malade dans le service.

OBSERVATION n° III (professeur JANBON).

M. I... Léopold, âgé de 44 ans, est amené dans le service des contagieux le 10 avril 1942 pour tétanos en voie de généralisation remontant à 48 heures. Nous constatons, au cours des premiers examens un trismus moyennement serré, de la raideur rachidienne avec ensellure lombaire, les membres inférieurs sont contracturés cependant leur flexion passive est possible jusqu'à 45° environ. Des paroxysmes atteignent l'abdomen et la face, accentuant le facies sardonique.

La température est de 38° 5, le pouls à 125, l'azotémie est de 0 gr. 40 p. 1000.

La porte d'entrée paraît évidente, c'est une ampoule du talon gauche, ouverte depuis une semaine, elle est actuellement flétrie, présente un bon aspect, mais reste légèrement douloureuse.

L'excision en est faite aussitôt ; les tissus sont lardacés, saignant peu. L'examen bactériologique du fragment restera négatif. La sérothérapie est mise aussitôt en œuvre, et l'on fait dans les instants qui suivent 170.000 unités de sérum et 2 centimètres cubes d'anatoxine.

Barbituriques et uroformine complètent ce traitement.

Dès le lendemain, la température et le pouls s'abaissent, les paroxysmes douloureux sont peu intenses.

Le 14, deuxième injection d'anatoxine (4 cm³), le trismus a diminué, les crises de contracture ont complètement disparu. Les

injections d'anatoxine à la dose de 6 centimètres cubes vont être répétées à deux reprises et à six jours d'intervalle. L'évolution ultérieure mérite à peine d'être mentionnée, elle se fait de façon parfaite.

Quatorze jours après son entrée, le malade ne présente plus le moindre signe de tétanos. La cicatrisation lente de la plaie du talon ne retarde que de quelques jours son lever et sa sortie.

En résumé, tétanos remontant à 48 heures, incubation de sept jours.

Symptômes : trismus assez peu serré, raideur de la colonne minute.

Porte d'entrée : plaie ouverte du talon consécutive à une ampoule.

Traitement : excision de la plaie.

Une seule injection de 160.000 unités de sérum, à laquelle on associe 2 centimètres cubes d'anatoxine. Quatre jours après, nouvelle injection de 4 centimètres cubes d'anatoxine. A six jours d'intervalle, deux nouvelles injections d'anatoxine (6 cm³).

Amélioration dès le deuxième jour du traitement, et, 14 jours après l'entrée du malade, la guérison est acquise.

OBSERVATION n° IV (professeur JANBON).

M. L... Joseph, âgé de 59 ans, est entré à la Clinique Pasteur le 14 juin 1942 pour tétanos dont le début remonte à cinq jours. L'origine est une piqûre de la plante du pied gauche, provoquée par un clou de chaussure. La durée de l'incubation a été de sept jours.

La veille de son entrée dans le service, la raideur de la nuque s'était manifestée succédant au trismus, elle a ensuite gagné les membres où elle est moins marquée. Le malade présente des paroxysmes avec extension de la contracture aux membres. Le 14 juin, dès son entrée dans le service, injection de 20 centimètres cubes de sérum antitétanique. Le trismus est intense, impossibilité d'ouvrir la bouche, la colonne vertébrale est figée en opisthotonos, les membres sont demeurés souples en dehors des paroxysmes. La température est de 38° 5, on voit au niveau de la plante du pied gauche une plaie qui vraisemblablement constitue la porte d'entrée du germe. On procède à l'excision de la plaie et la séro-anatoxithérapie est mise en œuvre : 160.000 unités de sérum antitétanique auxquelles ont adjoint une injection de 2 cm³ d'anatoxine.

Le 15 juin, on note une amélioration du trismus, les dents peuvent être écartées légèrement.

La recherche du bacille de Nicolaïer sur un fragment provenant de la plaie est restée négative.

Le 16 juin, le trismus est inchangé, la contracture gagne les racines des membres, l'opisthotonos est intense.

L'azotémie est de 0 gr. 90.

La température atteint 38° 8.

Le 18 juin, les paroxysmes paraissent plus intenses et conservent la même fréquence ; la température et le pouls sont inchangés. Ascension thermique à 40° le soir. Le malade peut ouvrir la bouche à moitié. L'état général est inchangé.

Le 22 juin, nouvelle injection de sérum antitétanique, 100.000 unités.

Le 23 juin, début d'une éruption généralisée du type « sudamina » prédominante sur les épaules et qui est liée à la sérothérapie.

Du 24 juin au 1^{er} juillet, les crises paroxystiques s'espacent, amélioration nette. Les contractures ont nettement diminué.

Le 7 juillet, la guérison est obtenue, le malade peut s'asseoir sur son lit.

En résumé, il s'agit d'un cas de tétanos grave ; durée de l'incubation : sept jours ; causé par un traumatisme, raideur du rachis, poussées paroxystiques de contracture.

Traitement : injection de 160.000 cm³ de sérum en deux jours, suivie, huit jours après, d'une nouvelle injection de 100.000 U. I.

2 cm³ d'anatoxine concurremment à la première injection de sérum.

*
**

Rares sont encore dans la littérature les observations publiées sur des cas de tétanos traités avec succès par la séro-anatoxithérapie.

Nous avons pu en réunir quelques-unes dont nous résumerons succinctement la matière. Il s'agit d'observations publiées à l'*Académie de médecine* et dont nous avons eu communication grâce à l'amabilité de G. RAMON (30).

OBSERVATION n° V (professeurs BONNET et FROMENT).

Il s'agit d'un tétanos généralisé par plaie du pied provoquée par un clou de chaussure. Incubation huit jours. Forme sévère avec trismus, contracture des muscles peauciers de la face, raideur de la colonne vertébrale et grande crise paroxystique doulou-

reuse. Le malade reçoit d'abord 2 cm³ d'anatoxine puis successivement 210.000, 160.000 et 210.000 unités de sérum antitétanique en trois jours. L'état reste grave, avec crises paroxystiques violentes, le pouls bat à 90 ; on continue la thérapeutique spécifique en associant sérum et anatoxine, cette dernière à raison d'une injection de 2 cm³ tous les cinq jours, mais l'état reste stationnaire et grave au point que nous n'osons pas cesser la sérothérapie avant le huitième jour, et le malade reçoit en une semaine 1.730.000 unités de sérum.

A partir du huitième jour, on ne fait plus que des injections d'anatoxine, douze au total, et le malade sort de l'hôpital, guéri, le cinquante-huitième jour.

En résumé : il s'agit d'un cas de tétanos grave par plaie du pied, survenu après huit jours d'incubation.

Symptomatologie : trismus, contracture des muscles dorso-lombaires, avec crises paroxystiques douloureuses.

Traitement : 1.730.000 unités de sérum en huit jours et 12 injections d'anatoxine de 2 cm³ à raison d'une tous les cinq jours.

Guérison après cinquante-huit jours de traitement.

OBSERVATION n° VI (professeurs BONNET et FROMENT).

Tétanos généralisé par plaie contuse souillée de terre survenant après une incubation de neuf jours. Trismus sévère, contracture des muscles de la colonne vertébrale telle, que la malade ne repose que sur la nuque et les talons ; crises paroxystiques douloureuses déclenchées par la moindre excitation. La séro-anatoxithérapie est mise en œuvre associée au chloral. Dès l'entrée, une injection de 2 cm³ d'anatoxine (qui sera renouvelée tous les cinq jours jusqu'à concurrence de cinq injections) est suivie d'une injection de 340.000 unités de sérum, répétée les jours suivants, en raison de la gravité des symptômes.

En sept jours, le malade reçoit ainsi 1.800.000 unités de sérum. Il sort guéri après vingt-huit jours de traitement.

En résumé : il s'agit d'un cas de tétanos généralisé par plaie contuse.

Incubation, neuf jours.

Symptômes : trismus, opisthotonos, paroxysmes douloureux.

Traitement : séro-anatoxithérapie (injections de 1.800.000 unités de sérum en sept jours et 2 cm³ d'anatoxine pendant cinq jours).

Guérison après vingt-huit jours de traitement.

OBSERVATION n° VII (professeurs BONNET et FROMENT).

Tétanos généralisé avec fortes contractures, dysphagie, crises paroxystiques spontanées et provoquées, survenu vingt jours après un traumatisme ayant déterminé un hématome sous-ungueal. Le malade reçoit le premier jour de traitement 2 cm³ d'anatoxine, puis, en quatre jours, 320.000 unités de sérum et enfin quatre nouvelles injections d'anatoxine de 2 cm³ chacune à raison d'une tous les cinq jours.

Guérison après vingt-cinq jours de traitement.

OBSERVATION n° VIII (professeurs BONNET et FROMENT).

Tétanos généralisé chez un jeune homme de 17 ans, provoqué par une plaie du pied souillée de terre et survenant après dix jours d'incubation.

Contracture des masseters et des muscles vertébraux spontanée et provoquée. Le traitement par la séro-anatoxithérapie institué a compris une injection de 2 cm³ d'anatoxine tétanique dès l'entrée du malade à l'hôpital, puis 120.000 unités de sérum en deux fois, le premier et le deuxième jour. Enfin trois autres injections d'anatoxine espacées chacune de cinq jours.

Le malade sort guéri après vingt-et-un jours de traitement.

OBSERVATION n° IX (professeurs BONNET et FROMENT).

Tétanos généralisé, de dix jours d'incubation, de forme particulièrement sévère, avec trismus très serré, raideur rachidienne, avec paroxysmes intenses accompagnés de nombreuses manifestations, parmi lesquelles des crises paroxystiques. Traité par la séro-anatoxithérapie de la façon suivante : à l'entrée, 2 cm³ d'anatoxine, puis, peu après, 80.000 unités de sérum et 40.000 unités le lendemain. Ensuite trois injections d'anatoxine de 2 cm³ chacune.

Guérison après un mois.

À la suite de ces observations éminemment démonstratives, apportons au débat celle de MINET et BERTRAND (31).

OBSERVATION n° X (MINET et BERTRAND).

Tétanos généralisé chez une femme âgée de 26 ans, survenu après dix jours d'incubation, de forme particulièrement sévère, avec trismus très serré, raideur rachidienne, paroxysmes intenses accompagnés de manifestations asphyxiques.

L'origine : est une plaie du talon produite cinq jours avant par un instrument aratoire au cours de jardinage.

Le 19 juin, début brutal par un malaise généralisé, bientôt suivi de l'apparition du trismus.

Traitement : sous anesthésie au balsoforme, la sérothérapie est mise en œuvre par les voies intra-rachidienne, intra-veineuse, intramusculaire et par la voie sous-cutanée, au moyen de sérum antitétanique dont le titre est de 300 U. I. par cm³.

La plaie du talon est largement débridée.

Le lendemain et les trois jours suivants, l'état de la malade reste inchangé, sauf en ce qui concerne les paroxysmes de contracture qui sont devenus plus fréquents. La même thérapeutique est poursuivie : sérothérapie massive sous anesthésie générale et par toutes les voies.

La plaie du talon, qui donne encore un peu de pus, est complètement excisée sous anesthésie générale.

Le 25 juin, apparaît une réaction sérique intense avec gonflement des principales articulations. Température à 40°2. Coma complet, toujours entrecoupé de crises convulsives fréquentes.

Dans le courant des jours suivants, l'opisthotonos devient permanent. La sérothérapie à doses massives est poursuivie.

Le 28 juin, l'opisthotonos est constant, le coma complet. On note une légère baisse de la température, qui oscille entre 38°5 et 39°2. Le pouls s'accélère jusqu'à 140. « L'impression de mort prochaine s'impose à tous les observateurs ». On injecte 200 cm³ de sérum et 2 cm³ d'anatoxine tétanique (1).

Dans les jours qui suivent, les manifestations sériques ont presque disparu. L'opisthotonos s'est détendu quelque peu ; un certain degré de trismus persiste.

On injecte 100 cm³ de sérum et, pour la deuxième fois, 2 cm³ d'anatoxine.

Les 4 et 5 juillet, les mêmes quantités de sérum sont injectées, suivies le 8 juillet d'une nouvelle injection d'anatoxine (4 cm³).

(1) ayant reçu la dose totale de 3.310 cm³ de sérum antitétanique.

Le 12 juillet, la température est descendue à 37° ; les contractures ont disparu depuis huit jours ; la malade peut s'asseoir, et elle entrera peu après en convalescence.

En résumé : malgré des anesthésies répétées, malgré un nettoyage chirurgical de la plaie et l'injection de 1.450 cm³ de sérum, un cas de tétanos est désespéré. On associe l'anatoxine à la sérothérapie : « dès le lendemain, alors que la terminaison fatale semblait ne plus pouvoir être évitée, une détente s'ébauche puis s'accroît rapidement et la guérison peut être considérée comme acquise quatre jours après l'injection d'anatoxine.

« Il est hors de doute que notre malade, malgré les doses considérables de sérum antitétanique, allait à une mort certaine si l'injection d'anatoxine tétanique n'était pas venue tardivement, mais encore à temps, ajouter son action à celle de la sérothérapie. Une telle observation a la valeur d'une expérience de laboratoire. »

A la suite de ces observations, nous ne citons que pour mémoire celles de DALOUS, J. FABRE et J. DEBRUX (32), dont la technique s'éloigne de celle de Ramon par le nombre d'injections sériques répétées à plusieurs reprises.

CHAPITRE V

DISCUSSION DES RÉSULTATS OBTENUS

L'ensemble de ces observations appelle quelques remarques et réflexions critiques qui termineront notre travail.

1° Remarquons tout d'abord que les deux séries du professeur JANBON et du professeur BONNET ne comportent que des guérisons (9 sur 9 cas). On serait tenté de parler de succès thérapeutique cent pour cent, et par conséquent d'attribuer à la méthode une efficacité certaine et hors de discussion. Si les succès consignés nous encouragent à le penser, il n'est pas encore permis de l'affirmer. Il faut être prudent en matière de thérapeutique. Tous les cas de tétanos ne sont pas mortels : il en est de légers, il en est, au contraire, d'autres dont la gravité apparaît dès le début de l'intoxication. Les observations II et IV du professeur JANBON, V, VI et IX du professeur BONNET entrent certainement dans cette dernière catégorie.

Mais, même en ce qui concerne les tétanos nettement sévères, il ne faut point oublier qu'on a signalé des séries particulièrement heureuses où la sérothérapie a fait ses preuves : tels les 20 cas de guérison sur 21 cas

traités par TEISSIER au moyen de la sérothérapie intrarachidienne avec soustraction de liquide céphalo-rachidien, rapportés par ROBINEAU (*loc. cit.*). Les 13 succès sur 14 cas de DÉAN au moyen de la sérothérapie intra-veineuse, les 16 guérisons sur les 20 cas rapportés par NICOLL traités par la sérothérapie intra-veineuse et sous-occipitale, etc... Aussi, malgré l'impression très favorable que nous laissent les observations précédentes, il est sage, avant de conclure, d'attendre la publication d'un plus grand nombre de cas.

2^o Toutes ces observations sont-elles autant d'arguments en faveur de la séro-anatoxithérapie ? En esprit, oui, à la lettre, non.

En effet, la technique préconisée par RAMON n'a pas été appliquée dans toute sa pureté : notamment *l'injection unique* et massive de sérum ne se retrouve que dans trois cas (cas n^o IV et n^o V du professeur JANBOY, cas n^o VIII et n^o IX du professeur BONNET, avec toutefois pour ces deux dernières observations une remarque sur la répétition des injections de sérum faites en deux temps au lieu d'un seul).

Dans les six autres, soit devant la gravité du cas, soit encore en raison de la réapparition des symptômes, un moment atténué, soit peut-être devant des responsabilités lourdes à supporter, on a dû pratiquer des injections quotidiennes de sérum dont le total a représenté parfois plus d'un million d'unités.

Néanmoins, dans l'ensemble, on peut dire que l'acte sérothérapique a été des plus restreints en comparaison de ce qu'il eût été dans la méthode classique. C'est là une supériorité indiscutable de l'anatoxithérapie (1).

(1) Le point de vue économique est secondaire lorsqu'il s'agit de la vie d'un homme : néanmoins, il est bon de faire remarquer qu'une injection

3° L'observation du professeur MINET, en apparence extrêmement suggestive, ne nous paraît pas aussi concluante qu'il semble le penser. Les expériences de laboratoire » auxquelles il compare son observation, réclament, à n'en pas douter, une rigueur que nous ne lui avons pas trouvée. Son malade a été injecté de 3.510 cm³ de sérum (à 300 U. I. seulement il est vrai), il a été anesthésié à plusieurs reprises au rectanol et au balsoforme. Ce n'est qu'après avoir reçu la quantité non négligeable de 2.460 cm³ de sérum qu'il a été soumis à l'anatoxine.

Le professeur MINET a constaté une amélioration sans cesse progressive dans *les quelques heures* qui ont suivi cette dernière injection et lui attribue tout le mérite du succès. Peut-on légitimement l'affirmer et peut-on tenir pour négligeable toute la sérothérapie antérieurement faite. D'autre part, les notions immunologiques de l'heure présente ne nous permettent pas de comprendre comment dans un organisme ainsi gorgé d'immunité passive, une immunisation active a pu faire sentir ses effets en un laps de temps aussi court.

La séro-anatoxithérapie sauvera-t-elle plus de tétaniques que la sérothérapie seule ? Ou bien ne guérira-t-elle que ceux qui eussent été guéris par cette dernière, mais en permettant une amélioration notable de leur traitement tant par la réduction des quantités injectées de sérum, que par le repos qu'elle assure ainsi au malade ? En d'autres termes, guérira-t-elle *plus* ou simplement *mieux* ? Question à laquelle au terme de ce travail il

unique de sérum (160.000 unités) représente une valeur de 420 francs ; répétée une seconde fois, sa dépense est de 840 francs. En regard, la thérapeutique classique fait une consommation de sérum dont la valeur oscille suivant les cas entre 2.500 francs et 4.000 francs.

importerait de répondre. Le nombre trop restreint d'observations ne nous permet pas de le faire.

Ce que l'on peut, c'est escompter les avantages que le praticien retirera de cette méthode, dont tous les éléments, nous y insistons, sont issus des recherches de RAMON ; c'est tenter de dissocier, si l'on peut dire, ce qui revient à chacun d'eux.

L'introduction massive d'antitoxine est la conséquence des essais inlassablement poursuivis à l'Institut Pasteur de Garches en vue d'obtenir des sérums de plus en plus puissants (perfectionnement des milieux de culture, obtention de toxines de pouvoir antigène élevé, utilisation des substances réactogènes telles que tapioca, chlorure de calcium, etc...) ; de sorte qu'aujourd'hui, 80 cm³ de sérum à 2.000 U. I. par cm³ remplacent les 540 cm³ qu'il était difficile d'injecter pour faire pénétrer en une fois dans l'organisme 160.000 U. I.

Il ne fait aucun doute que cette « charge » massive en antitoxine doit exercer une action de déplacement de la toxine fixée, éminemment favorable à sa neutralisation ultérieure. C'est sans conteste au sérum que revient la part prépondérante de la méthode thérapeutique dans les huit premiers jours, c'est-à-dire les jours critiques de la maladie. Sans vouloir établir de comparaison entre des médicaments si dissemblables, la « thérapia magna stérilisans », s'applique aussi bien à l'arsénio-sulfamidothérapie qu'à la sérothérapie.

Quant à l'anatoxine, son rôle est secondaire dans le temps, du moins d'après les notions immunologiques classiques. Si la toxine a pu être tenue momentanément en échec par l'antitoxine, au moment où l'immunité passive va commencer à fléchir, l'immunité active vient mettre définitivement l'organisme à l'abri de l'intoxica-

tion. C'est elle qui va rendre inutile la réinjection de sérum, épargner ainsi au malade une réaction sérique éventuelle aggravante de son état, c'est elle encore qui va parfaire le processus de guérison. Mais peut-être faut-il lui attribuer un mode d'action plus prompt et contemporain même du moment de son injection ; si, comme le suggèrent RAMON et H. BONNET, sa présence peut influencer l'avidité de la toxine pour le système nerveux et faciliter le décrochage cellulaire de celle-ci ? Seules les recherches expérimentales qui seront poursuivies ultérieurement permettront de confirmer la réalité de ce rôle, qui n'est encore qu'hypothétique.

Quoiqu'il en soit, la séro-anatoxithérapie de RAMON, dont nous venons d'essayer de justifier le principe, est sans conteste la méthode de traitement du tétanos la plus rationnelle, la plus simple d'application, la moins choquante pour le malade.

D'introduction récente dans l'arsenal de la thérapeutique, la séro-anatoxithérapie permet d'ores et déjà, devant les premiers succès qu'elle compte à son actif, d'augurer d'un avenir dont nous voudrions qu'il fût la consécration définitive de son efficacité.

Les patientes recherches qui ont présidé à sa création trouveraient ainsi la meilleure des récompenses.

CONCLUSIONS

I. — Le principe de la séro-anatoxithérapie du tétanos, proposé par G. RAMON, réside dans l'association de l'immunisation passive et de l'immunisation active, celle-ci succédant régulièrement à celle-là.

II. — La méthode consiste en une seule injection, massive, d'antitoxine, pratiquée par voie sous-cutanée, et en des injections successives d'anatoxine.

III. — Les différents éléments de cette thérapeutique originale trouvent leur justification dans les travaux immunologiques que nous relatons, et qui établissent :

a) qu'une injection unique par voie sous-cutanée d'antitoxine est aussi efficace, — peut-être plus —, que des injections successives faites par la voie intra-rachidienne ;

b) que l'anatoxine n'interfère pas avec l'antitoxine pour en inactiver une partie.

IV. — A l'appui de cette méthode, nous résumons les observations déjà publiées qui en montrent l'efficacité et en établissent ses avantages.

V. — La plus rationnelle, la moins choquante pour le malade, la plus économique, la séro - anatoxithérapie du tétanos paraît être la méthode de choix dans le traitement de cette toxi-infection.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) JANBON, CHAPTAL, SARRAN et VEDEL. — *Soc. sc. méd. Montpellier*,
8 mai 1942.
- (2) RAMON. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, p. 1.
- (3) RAMON, KOURILSKY, RICHOU et M^{me} KOURILSKY. — *Bull. et mèm.*
Soc. méd. hôp. Paris, 1938, n° 25.
- (4) RAMON (G.). — *C. R. Acad. scienc.*, 1937, 205, p. 469.
- (5) RAMON (G.), KOURILSKY, RICHOU et M^{me} KOURILSKY. — *Rev.*
immunol., 1939, t. V, p. 431.
- (6) RAMON (G.), KOURILSKY, RICHOU et M^{me} KOURILSKY. — *Rev.*
immunol. 1939, t. V, p. 449.
- (7) RAMON. — *Mouvement sanitaire* 1941, n° 192, p. 2829.
- (8) RAMON (G.). — *Presse médicale* 1942, n° 27, p. 358.
- (9) ARLOING F. et DUFOURT (A.). — *La Pratique médicale illustrée*.
- (10) SICARD. — *C. R. Soc. biol.* 1898, t. 20, p. 1057.
- (11) VON MONAKOW et STERN. — Cités par Chalier in le *Journ. de méd.*
Lyon, 1936, p. 646.
- (12) CHALIER et CAMELIN. — *Journ. méd. Lyon* 1936, p. 646.
- (13) O'CARROL. — *Brit. méd. journ.* 1931, t. I, p. 34.
- (14) NABARRO. — *Lancet* 1932, t. I, p. 34.
- (15) ROBINEAU. — *Soc. chirurgie.*, 1925, LI, p. 755.
- (16) YODH. — *Brit. méd. journ.* 1932, p. 589.
- (17) ASHURST. — In *Journ. méd. Lyon* 1936, p. 645.
- (18) MUTERMILCH et M^{me} SALOMON. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1931, 47,
p. 277.

- (19) NICOLL. — *Journ. méd. American Ass.* 1915, 64, p. 1982.
 - (20) DEAN. — *Lancet* 1917, p. 673.
 - (21) FLOREY et FILDES. — *British J. Exper. Path.*, 1927, 8, p. 393.
 - (22) JUDE et SOHIER. — *Soc. méd. hôp. Paris*, 1938, 1, p. 80.
 - (23) MUTERMILCH. — *C. R. Soc. biol.*, 1931, 108, p. 694.
 - (24) MADSEN et SCHMIDT. — *C. R. Soc. biol.*, 1929, 102, p. 1091.
— — — *C. R. Soc. biol.*, 1929, t. 102, p. 1095.
 - (25) BESREDKA. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1938, 60, p. 601.
 - (26) DE SURRACO. — *C. R. Soc. biol.*, 1932, 111, p. 548.
 - (27) OTTEN et HENNEMANN. — In *Bull. Inst. Past.*, 1941, 39, p. 448.
 - (28) RAMON (G.) et LAFAILLE (A.). — *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. 93, p. 582.
 - (29) PONS. — *Revue immunol.*, 1939, t. 5, p. 557.
 - (30) BONNET et FROMENT. — *Bull. Acad. méd.*, t. 126. 1942.
 - (31) MINET et BERTRAND. — *Progrès médical* 1942, 68, p. 178.
 - (32) DALOUS, FABRE (J.) et DE BRUX (J.). — *Gazette des Hôpitaux*, 14-17 janvier 1942.
-

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	9
Introduction	11
CHAPITRE PREMIER. — Principe de la séro-anatoxithérapie.....	13
CHAPITRE II. — Technique de la méthode de Ramon	17
CHAPITRE III. — Analyse des différents éléments de cette thérapeutique.....	20
Injection unique et extra-rachidienne de l'antitoxine	22
L'anatoxine.....	30
CHAPITRE IV. — Observations	37
CHAPITRE V. — Discussion des résultats obtenus....	47
Conclusions.....	52
Bibliographie	53

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

*Réflexions critiques à propos d'une
série de cas de tétanos traités avec succès
par la séro-anatoxithérapie de Ramon,
par André Combélérán.*

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression

Montpellier, le 18 juillet 1942.

Le Professeur,

M. JANBON.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 18 juillet 1942.

Le Recteur,

SARRAILH.

VU :

Montpellier, le 20 juillet 1942.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

